

И.Н. КЛИМОВИЧ, С.С. МАСКИН, П.В. АБРАМОВ

**ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА КИШЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
ПРИ КРОВОТЕЧЕНИЯХ ИЗ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-
КИШЕЧНОГО ТРАКТА**ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», г. Волгоград,
Минздрава России

Синдром кишечной недостаточности (СКН) сопровождается тяжелыми степенями желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Острая массивная кровопотеря обуславливает централизацию кровообращения как основную защитную и компенсаторную реакцию организма, которая спасает от немедленной гибели высокочувствительный к гипоксии головной мозг, но при этом повреждает внутренние органы и в первую очередь кишечник как шоковый орган. Гипоксия кишечника приводит к массивной гибели эпителия слизистой оболочки с обнажением подслизистого слоя. За счет повышения проницаемости барьеров кишечной стенки происходит потенцирование системного эндотоксикоза продуктами гидролиза крови, излившейся в просвет кишечника и продуктами жизнедеятельности аллохтонной микрофлоры, что служит начальным этапом полиорганной недостаточности. По настоящее время остаются недостаточно изученными некоторые вопросы патогенеза нарушения «барьерной» функции стенки кишки при СКН, в том числе: особенности микрососудистой циркуляции и ее регуляции в стенке кишки, являющиеся причиной критической кислородной зависимости кишечника даже при незначительной геморрагической гипотензии, на фоне достаточного обеспечения других органов кислородом; механизмы ишемического, а особенно реперфузионного повреждения кишечной стенки. Все это диктует необходимость дальнейших экспериментальных и клинических исследований, результаты которых будут служить базой для разработки новых способов лечения СКН.

Ключевые слова: синдром кишечной недостаточности, желудочно-кишечное кровотечение, ишемия-реперфузия, стенка кишки, «барьерная» функция, аллохтонная микрофлора, геморрагическая гипотензия

The intestinal insufficiency syndrome (IIS) is accompanied by severe gastrointestinal bleeding (GIB) from the upper gastrointestinal tract. Acute massive blood loss causes blood circulation centralization, as the main protective and compensatory reaction of the organism, which saves from immediate destruction the brain highly sensitive to hypoxia, but it damages internal organs and especially the intestines, as a shock body. Intestinal hypoxia leads to massive epithelial mucous destruction with exposing the submucosa. Due to the elevated permeability of the intestinal wall barriers, potentiation of the systemic endotoxemia occurs by the hydrolysis products of the blood streamed into the intestinal lumen and effect of vital activity products of allochthonous microflora manifested the initial stage of multiple organ failure.

At present, some issues of pathogenesis violations of the «barrier» function of the intestinal wall in case of IIS still remain insufficiently studied, including features of microvascular circulation and its regulation in the intestinal wall caused the intestinal critical oxygen dependence even in minor hemorrhagic hypotension, against sufficient ensuring with oxygen of other organs; mechanisms of the ischemic and especially of the reperfusion injury of the intestinal wall. All this dictates the need for further experimental and clinical studies, the results of which will serve as a basis for the development of new treatment methods of intestinal insufficiency syndrome.

Keywords: intestinal insufficiency syndrome, gastrointestinal bleeding, ischemia-reperfusion, intestinal wall, «barrier» function, allochthonous microflora, hemorrhagic hypotension

Novosti Khirurgii. 2017 Jan-Feb; Vol 25 (1): 71-77

Pathogenesis of Intestinal Insufficiency Syndrome in Upper Gastrointestinal Tract Bleedings

I.N. Klimovich, S.S. Maskin, P.V. Abramov

Введение

Лечение пациентов с кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (гастродуоденальные язвы, синдром Меллори-Вейса) до сих пор является одной из сложных проблем в ургентной медицине несмотря на принципиальные успехи, достигнутые в этом вопросе за последние десятилетия [1, 2]. Одной из причин высокой летальности, колеблющейся

вокруг отметки в 10%, является вовлечение в патологический процесс внутренних органов с развитием в 33-70% случаев полиорганной недостаточности [1, 3, 4].

По современным представлениям, при тяжелых степенях желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) наиболее быстро вовлекается в патологический процесс тонкая кишка, как шоковый орган с развитием синдрома кишечной недостаточности (СКН) [1, 5, 6, 7, 8, 9]. Клинические и

экспериментальные исследования показывают, что СКН с момента его формирования является одной из главных причин потенцирования эндогенной интоксикации продуктами гидролиза крови, излившейся в просвет кишечника, и продуктами жизнедеятельности аллохтонной микрофлоры, что служит начальным этапом полиорганной недостаточности [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17]. В свою очередь перспектива улучшения результатов лечения СКН связывается с глубоким пониманием патогенеза данного состояния, что в будущем обеспечит возможность проведения эффективной этиопатогенетической комплексной терапии.

Ишемическое повреждение кишечной стенки

Среди всего количества патогенетических звеньев данного состояния наиболее значимым является ишемическое повреждение кишечной стенки [9, 18, 19]. В патогенезе геморрагической ишемии кишечника ведущим фактором является уменьшение перфузии стенки кишки, обусловленное централизацией кровообращения и, соответственно, спазмом сосудов, питающих кишечник [20, 21]. Наиболее резко ишемия выражена в слизистой оболочке кишок, поскольку происходит шунтирование крови через артерио-венозные анастомозы подслизистого слоя кишечной стенки [22, 23, 24]. К тому же особенности архитектуры микроциркуляторного русла ворсинок кишечника делают их особенно восприимчивыми к гипоксии по сравнению с другими различными тканями органов брюшной полости. Каждая ворсинка снабжается через одну единственную центральную артерию, которая окружена «плащом» субэпителиальных венул и капилляров, отводящих кровь от вершины ворсинки. Небольшое расстояние между этими сосудами и наличие противотока в них приводит к шунтированию кислорода в микроциркуляторном русле, особенно при снижении скорости кровотока, возникающем при геморрагической гипотензии [19, 25].

В кишечнике, как и в других внутренних органах, происходит усиление спазма интрамуральных артерий и артериол под воздействием ренин-ангиотензиновой системы [21, 26], что потенцирует гипоксию тканей стенки кишки и накопление кислых метаболитов, вызывающих расслабление прекапиллярных сфинктеров. Поскольку спазм посткапиллярных сфинктеров сохраняется, развивается застой крови в сосудах кишечной стенки, что обуславливает выход жидкости из сосудистого русла, появление сладж-феномена и образование тромбов в микроциркуляторной сети и венах подсли-

зистого венозного сплетения, что достаточно характерно для ДВС-синдрома [5, 21, 27, 28].

Реперфузионное повреждение кишечной стенки

D.A. Parks и D.N. Granger [29] утверждают, что после устранения артериальной гипотензии возникают дальнейшие повреждения стенки кишки, причем большие, чем при ишемии. Реперфузия ишемизированного кишечника приводит к генерированию токсичных свободных радикалов кислорода в результате взаимодействия молекулярного кислорода с гипоксантином и ксантином, возникающими в результате деградации пуринов. Эти реактивные метаболиты кислорода вызывают реперфузионные повреждения, характеризующиеся многочисленными расстройствами микроциркуляции, повреждением слизистой оболочки, отеком и набуханием эндотелиальных клеток, тромбозом капиллярного русла, что, в свою очередь, усугубляет нарушение кровотока и приводит к ослаблению барьерной функции кишечника [9, 30]. Многие исследователи документировали бактериальную транслокацию у экспериментальных животных, вызванную длительным критическим снижением кровотока в кишечнике с последующим его быстрым восстановлением [31, 32].

Ишемия-реперфузия приводит к значительному снижению клеточного и митохондриального дыхания с последующей активацией апоптоза клеток в тканях кишечника даже после 30-минутной неокклюзионной гипотензии [33, 34]. Более того, полиморфноклеточные нейтрофилы сами по себе генерируют реактивные кислородные метаболиты и напрямую взаимодействуют с эндотелиальными клетками сосудов, что ведет к микроциркуляторным нарушениям кишечника и затем к утрате барьерной функции по отношению к интралюминальным токсическим бактериальным продуктам [35]. Активация адгезивных свойств нейтрофилов к эндотелию наблюдается при ишемии в посткапиллярных венулах и возрастает во много раз вслед за восстановлением кровообращения. Скопления нейтрофилов в капиллярах могут также приводить к их закупорке, т.е. развитию феномена «no-reflow» (отсутствие восстановления кровотока) в постишемизированной ткани кишечника [36, 37].

В условиях кишечной гипоксии в слизистой оболочке прогрессируют патологические процессы, нарушающие обмен веществ и вызывающие избыточное образование активных окислителей — пероксида водорода (H_2O_2)

и гидроксильного радикала (ОН) [38, 39]. Избыточное содержание этих веществ в тканях стенки кишки активизирует в клетках процессы перекисного окисления липидов, белков, углеводов и нуклеиновых кислот. Значительно увеличивается сосудистая и эпителиальная проницаемость, катализируются реакции дезаминирования и декарбоксилирования аминокислот, активируются процессы йодирования, хлорирования и бромирования белков. В результате этого процесса клеточные мембраны энтероцитов слизистой оболочки, покрывающие дистальную половину ворсинок тонкой кишки, становятся проницаемыми для воды, макромолекул и различных ионов, что приводит к нарастающему внутриклеточному отеку (гипергидратации) и способствует гибели клеток [3, 40].

В свою очередь, в ответ на геморрагическую ишемию-реперфузию кишечника в стенке кишки происходит повышение экспрессии индуцибельной NO-синтазы (оксида азота) по механизмам активации ядерных факторов транскрипции, в частности NF- κ B [41]. Впоследствии усиление продукции NO приводит к повреждению кишечного эпителия за счет образования пероксинитрита, ответственного за активацию перекисного окисления липидов и образование нитротирозина [37, 42, 43].

По мере прогрессирования дистрофических изменений в клетках кишечной стенки снижается содержание макроэргических фосфатов с переориентацией синтеза энергии на пентозофосфатный цикл [33, 38, 44]. При этом патологически увеличивается содержание промежуточных продуктов тканевого метаболизма — пуринов (молочной и пировиноградной кислот, лактата) [45].

Микробиологические факторы в патогенезе СКН

Угнетение моторной функции кишечника и излившаяся в его просвет кровь способствуют ретроградному заселению тонкой кишки бактериальными популяциями, близкими к фекальным, продукты жизнедеятельности которых чрезвычайно токсичны [1, 10, 15]. Согласно результатам, полученным А.П. Еськовым с соавт. [46], взаимодействие комплемента и липополисахарида бактериального эндотоксина в определенном диапазоне концентраций приводит к образованию мембраноатакующих комплексов, способных повреждать клетки стенки кишки, при этом массивное повреждение клеток эндотелия сосудов этими комплексами приводит к возникновению ДВС-синдрома с последующей органной несостоятельностью.

Газообразующий эффект аллохтонной микрофлоры и продуктов гидролиза крови, нарушение всасывания повышают внутрипросветное давление в тонкой кишке, что дополнительно существенно ишемизирует стенку кишки [1, 6, 10, 14]. Между степенью растяжения кишечной стенки и характером интрамурального кровотока имеется тесная связь. При уровне давления в просвете кишки выше 40 мм рт. ст. потенцируется нарушение фильтрационной функции капилляров с резким ограничением потребления кислорода тканями и нарастанием ишемии кишечной стенки. При этом нарушается целостность эндотелиального барьера для макромолекул, воды и электролитов с последующим развитием интерстициального отека; развивается внутрисосудистая агрегация лейкоцитов и тромбоцитов; происходит активация и высвобождение протеолитических и липолитических ферментов с повреждением клеточных мембран [47].

Продукты гидролиза крови в звене патогенеза СКН

При ЖКК одну из ведущих ролей в снижении барьерных свойств кишечной стенки и детоксикационной системы организма в целом играют скапливающиеся в больших количествах в просвете кишечника и поступающие из него во внутреннюю среду организма продукты гидролиза крови (аммиак, путресцин, кадаверин и др.) [14]. Ведущая роль в интоксикационном процессе принадлежит аммиаку [48]. Его токсичность в значительной мере обусловлена подвижностью взаимопревращений ионизированной и неионизированной форм: $\text{NH}_3 + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{NH}_4^+$, что вместе с высокой растворимостью в липидных компонентах мембран делает аммиак всепроникающим, а следовательно, способным, с одной стороны, дестабилизировать мембраны к деполяризующим воздействиям, а с другой — образовывать щелочь во всех водных пространствах. Аммиак извращает обмен аминокислот, препятствуя синтезу белка и нуклеиновых кислот. Наконец, образуя при растворении в воде катион аммония, он изменяет активную реакцию среды (то есть pH) и искажает влияния катионов (калия, натрия, кальция, магния) на неспецифические и на специфические функции клеток тканей стенки кишечника.

Заключение

Большое количество серьезных исследований свидетельствует, что ишемия-реперфу-

зия и ее следствия: активация перекисного окисления липидов в тканях стенки кишки, сладж-феномен в ее микрососудистом русле и интерстициальный отек — являются основными пусковыми звеньями патогенеза СКН при тяжелых степенях ЖКК. Тем не менее, несмотря на достаточно глубокое понимание биомеханизма данного состояния, вопросы профилактики и лечения кишечной недостаточности, вызванной геморрагической гипотензией, продолжают требовать дальнейшего кропотливого изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гостищев ВК, Евсеев МА. Гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии (патогенез, диагностика, лечение): рук. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 384 с.
2. Никольский ВИ, Сергацкий КИ. Этиология и патогенез острых гастродуоденальных изъязвлений, осложненных кровотечением (обзор литературы). *Вестн Хирург Гастроэнтерологии*. 2009;(4):62-63.
3. Румянцева СА, Ступин ВА, Афанасьев ВВ, Федин АИ, Силина ЕВ. Критические состояния в клинической практике. Москва, РФ: Мед кн; 2010; 640 с.
4. Feinman M, Haut ER. Upper gastrointestinal bleeding. *Surg Clin North Am*. 2014 Feb;94(1):43-53. doi: 10.1016/j.suc.2013.10.004.
5. Воробьев АИ, Городецкий ВМ, Шулутко ЕМ. Острая массивная кровопотеря. Москва, РФ: ГЭОТАР-МЕД; 2001. 176 с.
6. Гельфанд БР, Салтанов АИ. Интенсивная терапия: нац рук: в 2 т. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2009;1. 960 с.
7. Храмых ТП. Формирование кишечной недостаточности при геморрагической гипотензии. *Вестн СПб ГМУ*. 2008;(4):117-21.
8. Ярочкин ВС, Панов ВП, Максимов ПИ. Острая кровопотеря. Москва, РФ: Мед информ агентство; 2004. 363 с.
9. Haglund U, Bulkley GB, Granger DN. On the pathophysiology of intestinal ischemic injury: Clinical review. *Acta Chir Scand*. 1987;153(5-6):321-24.
10. Ермолов АС, Попова ТС, Пахомова ГВ, Утешев НС. Синдром кишечной недостаточности в неотложной абдоминальной хирургии (от теории к практике). Москва, РФ: 2005. 460 с.
11. Коняева ТП, Золотов АН, Славнов АА, Андреева СА, Вербицкая ВС. Изменение ферментного спектра слизистой оболочки тонкой кишки и содержания веществ низкой и средней молекулярной массы в крови воротной вены при геморрагической гипотензии. *Вестн РГМУ*. 2007;(2):279-80.
12. Мальцева ЛА, Усенко ЛВ, Мосенцев НФ. Гастроинтестинальная недостаточность, пути диагностики и лечения. Днепрпетровск, Украина: Нова идеология; 2006. 130 с.
13. Мороз ВВ, Остапченко ДА, Мещеряков ГН, Радаев СМ. Острая кровопотеря. Взгляд на проблему. *Анестезиология и Реаниматология*. 2002;(6):4-9.
14. Скочилова ОЕ. Экспериментально-клиническое обоснование принципов лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений в пожилом и старческом возрасте. *Бюл Сиб Медицины*. 2008;7(2):56-58.
15. Циммерман ЯС. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника или синдром избыточного бактериального роста. *Клин Медицина*. 2005;83(4):14-22.
16. He GZ, Zhou KG, Zhang R, Wang YK, Chen XF. Impact of intestinal ischemia/reperfusion and lymph drainage on distant organs in rats. *World J Gastroenterol*. 2012 Dec 28;18(48):7271-78. doi: 10.3748/wjg.v18.i48.7271.
17. Pierro A, Eaton S. Intestinal ischemia-reperfusion injury and multisystem organ failure. *Semin Pediatr Surg*. 2004 Feb;13(1):11-17.
18. Алехин СА, Назаренко ПМ, Лопатин ДВ, Алехин ВВ, Иванова ЛВ, Трошин ВП, и др. Геномные и экстрагеномные механизмы в реализации ишемических и реперфузионных повреждений в хирургии органов брюшной полости. *Науч Вестомости Сер Медицина Фармация*. 2012;(2):5-12.
19. Guillaumon AT, Couto MA. Hystopathological study of the intestinal epithelium submitted to different times of programmed ischemia and twenty four hours reperfusion. *Acta Cir Bras*. 2013;28(4):288-98.
20. Коломойская МБ. Ишемическая болезнь кишечника. Киев, Украина: Здоров'я; 1986. 136 с.
21. Марстон А. Сосудистые заболевания кишечника. Москва, РФ: Медицина; 1989. 304 с.
22. Granger DN, Holm L, Kvietys P. The Gastrointestinal Circulation: Physiology and Pathophysiology. *Compr Physiol*. 2015 Jul 1;5(3):1541-83. doi: 10.1002/cphy.c150007.
23. Leung FW, Su KC, Passaro E Jr, Guth PH. Regional differences in gut blood flow and mucosal damage in response to ischemia and reperfusion. *Am J Physiol*. 1992 Sep;263(3 Pt 1):G301-5.
24. Zakaria el R, Tsakadze NL, Garrison RN. Hypertonic saline resuscitation improves intestinal microcirculation in a rat model of hemorrhagic shock. *Surgery*. 2006 Oct;140(4):579-87; discussion 587-88.
25. Garrison PN, Spain DA, Wilson MA, Keelen PA, Harris PD. Microvascular changes explain the "two-hit" theory of multiple organ failure. *Ann Surg*. 1998 Jun;227(6):851-60.
26. Давыдов ЮА. Инфаркт кишечника и хроническая мезентериальная ишемия. Москва, РФ: Медицина; 1997. 208 с.
27. Ghadie MM, Miranda-Ferreira R, Taha NS, Maroso AS, Moreti RJ, Andraus MP, et al. Study of heparin in intestinal ischemia and reperfusion in rats: morphologic and functional evaluation. *Transplant Proc*. 2012 Oct;44(8):2300-3. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.07.055.
28. Schoots IG, Levi M, Roossink EH, Bijlsma PB, van Gulik TM. Local intravascular coagulation and fibrin deposition on intestinal ischemia-reperfusion in rats. *Surgery*. 2003 Apr;133(4):411-19.
29. Parks DA, Granger DN. Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. *Am J Physiol*. 1986 Jun;250(6 Pt 1):G749-53.
30. Goldsmith JR, Perez-Chanona E, Yadav PN, Whistler J, Roth B, Jobin C. Intestinal epithelial cell-derived -opioid signaling protects against ischemia reperfusion injury through PI3K signaling. *Am J Pathol*. 2013 Mar;182(3):776-85. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.11.021.
31. Qin X, Sheth SU, Sharpe SM, Dong W, Lu Q, Xu D, Deitch EA. The mucus layer is critical in protecting against ischemia-reperfusion-mediated gut injury and in the restitution of gut barrier function. *Shock*. 2011 Mar;35(3):275-81. doi: 10.1097/SHK.0b013e3181f6aaf1.

32. Sözen S, Topuz O, Uzun AS, Cetinkünar S, Das K. Prevention of bacterial translocation using glutamine and melatonin in small bowel ischemia and reperfusion in rats. *Ann Ital Chir.* 2012 Mar-Apr;83(2):143-48.
33. Galluzzi L, Kepp O, Trojel-Hansen C, Kroemer G. Mitochondrial control of cellular life, stress, and death. *Circ Res.* 2012 Oct 12;111(9):1198-207. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.268946.
34. Yucel AF, Kanter M, Pergel A, Erboğa M, Guzel A. The role of curcumin on intestinal oxidative stress, cell proliferation and apoptosis after ischemia/reperfusion injury in rats. *J Mol Histol.* 2011 Dec;42(6):579-87. doi: 10.1007/s10735-011-9364-0.
35. Zhang HY, James I, Chen CL, Besner GE. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF) preserves gut barrier function by blocking neutrophil-endothelial cell adhesion after hemorrhagic shock and resuscitation in mice. *Surgery.* 2012 Apr;151(4):594-605. doi: 10.1016/j.surg.2011.10.001.
36. Крыжановский ГН. Некоторые общебиологические закономерности и базовые механизмы развития патологических процессов. *Арх Патологии.* 2001;(6):44-49.
37. Лыско АИ, Дудченко АМ. Реперфузионное повреждение и феномен «no reflow», роль супероксидного аниона и пероксинитрита. *Патогенез.* 2014;12(4):47-51.
38. Биленко МВ. Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). Москва, РФ: Медицина; 1989. 368 с.
39. Fishman JE, Levy G, Alli V, Sheth S, Lu Q, Deitch EA. Oxidative modification of the intestinal mucus layer is a critical but unrecognized component of trauma hemorrhagic shock-induced gut barrier failure. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2013 Jan 1;304(1):G57-63. doi: 10.1152/ajpgi.00170.2012.
40. Cámara-Lemarroy CR, Guzmán-de la Garza FJ, Cordero-Pérez P, Alarcón-Galván G, Ibarra-Hernández JM, Mucoz-Espinosa LE, Fernández-Garza NE, et al. Bupropion reduces the inflammatory response and intestinal injury due to ischemia-reperfusion. *Transplant Proc.* 2013 Jul-Aug;45(6):2502-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.04.010.
41. Katada K, Bihari A, Badhwar A, Yoshida N, Yoshikawa T, Potter RF, et al. Hindlimb ischemia/reperfusion-induced remote injury to the small intestine: role of inducible nitric-oxide synthase-derived nitric oxide. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009 Jun;329(3):919-27. doi: 10.1124/jpet.108.148460.
42. Potoka DA, Nadler EP, Upperman JS, Ford HR. Role of nitric oxide and peroxynitrite in gut barrier failure. *World J Surg.* 2002 Jul;26(7):806-11.
43. Takizawa Y, Kishimoto H, Kitazato T, Tomita M, Hayashi M. Effects of nitric oxide on mucosal barrier dysfunction during early phase of intestinal ischemia/reperfusion. *Eur J Pharm Sci.* 2011 Feb 14;42(3):246-52.
44. Лукьянова ЛД, Дудченко АМ, Цыбина ТА, Германова ЭЛ. Регуляторная роль митохондриальной дисфункции при гипоксии и ее взаимодействие с транскрипционной активностью. *Вестн РАМН.* 2007;(2):3-13.
45. Лейдерман ИН. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы. (Лекция Ч 2). *Вестн Интенсив Терапии.* 1999;(3):32-37.
46. Еськов АП, Каюмов РИ, Соколов АЕ. Механизм повреждающего действия бактериального эндотоксина. *Эфферент Терапия.* 2003;9(2):71-74.

47. Шанин ВЮ. Патфизиология критических состояний. С-Петербург, РФ: ЭЛБИ-СПб; 2003. 436 с.
48. Маршалл ВДж, Бангерт СК, Бережняк СА, ред. Клиническая биохимия: практ рук: пер с англ. Москва, РФ: БИНОМ; 2016. 408 с.

REFERENCES

1. Gostishchev V.K., Evseev M.A. Gastroduodenal'nye krvotekheniia iazvennoi etiologii (patogeneza, diagnostika, lechenie) [Gastroduodenal bleeding ulcer etiology (pathogenesis, diagnosis, treatment)]. Rukovodstvo Dlia Vrachei. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2008. 384 p.
2. Nikol'skii VI, Sergatskii KI. Etiologiya i patogeneza ostrykh gastroduodenal'nykh iz'iazvlenii, oslozhnennykh krvotekheniem (obzor literatury) [Etiology and pathogenesis of acute gastroduodenal ulcers complicated by hemorrhage (review)]. *Vestn Khirurg Gastroenterol.* 2009;(4):62-63.
3. Rumiantseva SA, Stupin VA, Afanas'ev VV, Fedin AI, Silina EV. Kriticheskie sostoiianiia v klinicheskoi praktike [Critical condition in clinical practice]. Moscow: Meditsin Kniga; 2011. 732 p.
4. Feinman M, Haut ER. Upper gastrointestinal bleeding. *Surg Clin North Am.* 2014 Feb;94(1):43-53. doi: 10.1016/j.suc.2013.10.004.
5. Vorob'ev AI, Gorodetskii VM, Shulutko EM. Ostraia massivnaia krvopoteria [Acute massive blood loss]. Moscow, RF: GEOTAR-MED; 2001. 176 p.
6. Gel'fand BR, Saltanov AI. Intensivnaia terapiia [Intensive therapy]: Natsional'noe Rukovodstvo: v 2 t. Moscow, RF: GEOTAR-Media. 2009;(1):960 p.
7. Khramykh TP. Formirovanie kishechnoi nedostatochnosti pri gemorragicheskoi gipotenzii [Formation of intestinal failure in hemorrhagic hypotension]. *Vestn Spb GMU.* 2008;(4):118-122.
8. Iarochkin BC, Panov VP, Maksimov PI. Ostraia krvopoteria [Acute blood loss]. Moscow, RF: Meditsin Informat Agentstvo; 2004. 363 p.
9. Haglund U1, Bulkley GB, Granger DN. On the pathophysiology of intestinal ischemic injury. Clinical review. *Acta Chir Scand.* 1987;153(5-6):321-4.
10. Ermolov AS, Popova TS, Pakhomova GV, Uteshev NS. Sindrom kishechnoi nedostatochnosti v neotlozhnoi abdominal'noi khirurgii (ot teorii k k praktike) [The syndrome of intestinal insufficiency in emergency abdominal surgery (from theory to practice)]. Moscow, RF: 2005. 460 p.
11. Konieva TP, Zolotov AN, Slavnov AA, Andreeva SA, Verbitskaia VS. Izmenenie fermentnogo spektra slizistoi obolochki tonkoi kishki i sodержaniia veshchestv nizkoi i srednei molekuliarnoi massy v krovi vorotnoi veny pri gemorragicheskoi gipotenzii [Changing of enzyme spectrum of intestinal mucosa and the content of low and medium molecular weight in portal vein blood in hemorrhagic hypotension]. *Vestnik RGMU.* 2007;2:279-280.
12. Mal'tseva LA, Usenko LV, Mosentsev NF. Gastrointestinal'naia nedostatochnost', puti diagnostiki i lecheniia [Gastrointestinal failure, diagnosing and treating]. Dnepropetrovsk, Ukraina: Vidavnistvo Nova Ideologiya; 2006. 130 p.
13. Moroz V.V., Ostapchenko D.A., Meshcheriakov G.N., Radaev S.M. Ostraia krvopoteria. Vzgliad na problemu [Acute blood loss. A look at the problem]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya* 2002;(6):4-9
14. Skochilova Ol'ga Evgen'evna. Eksperimental'no-klinicheskoe obosnovanie printsipov lecheniia iazven-

- nykh gastroduodenal'nykh krvotечenii v pozhilom i starcheskom vozraste [Experimentally clinical substantiation of principles of treatment of gastroduodenal ulcer bleeding in elderly and senile age]. *Biulleten' Sib Meditsiny*. 2008;7 (2):56-58.
15. Tsimmerman IaS. Disbioz (disbakterioz) kishechnika ili sindrom izbytochnogo bakterial'nogo rosta [Dysbiosis (dysbiosis) bowel syndrome or bacterial overgrowth]. *Klin Meditsina*. 2005;4:14-22.
16. He GZ1, Zhou KG, Zhang R, Wang YK, Chen XF. Impact of intestinal ischemia/reperfusion and lymph drainage on distant organs in rats. *World J Gastroenterol*. 2012 Dec 28;18(48):7271-8. doi: 10.3748/wjg.v18.i48.7271.
17. Pierro AI, Eaton S. Intestinal ischemia reperfusion injury and multisystem organ failure. *Semin Pediatr Surg*. 2004 Feb;13(1):11-7.
18. Alekhin SA, Nazarenko PM, Lopatin DV, Alekhin VV, Ivanova LV, Troshin VP, i dr. Genomnye i ekstragenomnye mekhanizmy v realizatsii ishemicheskikh i perfuzionnykh povrezhdenii v khirurgii organov brisushnoi polosti [Genomic and extra-genomic mechanisms in the implementation of ischemic and reperfusion injury in surgery of the abdominal cavity]. *Nauchn Vedomosti. Ser. Meditsina. Farmatsiia*. 2012;22(141):5-12
19. Guillaumon AT, Couto MA. Hystopathological study of the intestinal epithelium submitted to different times of programmed ischemia and twenty four hours reperfusion. *Acta Cir. Bras*. vol.28 no.4 Sro Paulo Apr. 2013:288-98.
20. Kolomoiskaia MB. Ishemicheskaja bolezn' kishok [Intestinal ischemia]. Kiev, Ukraina: «Zdorov'ia»; 1986. 136 p.
21. Marston A. Sosudistye zabolevaniia kishechnika [Vascular bowel disease]. Moscow, RF: Meditsina; 1989. 304 p.
22. Granger DN1, Holm L2, Kvietys P3. The Gastrointestinal Circulation: Physiology and Pathophysiology. *Compr Physiol*. 2015 Jul 1;5(3):1541-83. doi: 10.1002/cphy.c150007.
23. Leung FW1, Su KC, Passaro E Jr, Guth PH. Regional differences in gut blood flow and mucosal damage in response to ischemia and reperfusion. *Am J Physiol*. 1992 Sep;263(3 Pt 1):G301-5.
24. Zakaria el R1, Tsakadze NL, Garrison RN. Hypertonic saline resuscitation improves intestinal microcirculation in a rat model of hemorrhagic shock. *Surgery*. 2006 Oct;140(4):579-87; discussion 587-8. Epub 2006 Sep 6.
25. Garrison RN1, Spain DA, Wilson MA, Keelen PA, Harris PD. Microvascular changes explain the «two-hit» theory of multiple organ failure. *Ann Surg*. 1998 Jun;227(6):851-60.
26. Davydov IuA. Infarkt kishechnika i khronicheskaja mezenterial'naia ishemii [Bowel infarction and chronic mesenteric ischemia]. Moscow, RF: Meditsina; 1997. 208 p.
27. Ghadie MM, Miranda-Ferreira R, Taha NS, Maroso AS, Moreti RJ, Andraus MP, Zempulski P, Monteiro HP, Simxes MJ, Fagundes DJ, Caricati-Neto A, Taha MO. Study of heparin in intestinal ischemia and reperfusion in rats: morphologic and functional evaluation. *Transplant Proc*. 2012 Oct;44(8):2300-3. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.07.055.
28. Schoots IG1, Levi M, Roossink EH, Bijlsma PB, van Gulik TM. Local intravascular coagulation and fibrin deposition on intestinal ischemia-reperfusion in rats. *Surgery*. 2003 Apr;133(4):411-19.
29. Parks DA, Granger DN. Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. *Am J Physiol*. 1986 Jun;250(6 Pt 1):G749-53.
30. Goldsmith JR1, Perez-Chanona E, Yadav PN, Whistler J, Roth B, Jobin C. Intestinal epithelial cell-derived-opioid signaling protects against ischemia reperfusion injury through PI3K signaling. *Am J Pathol*. 2013 Mar;182(3):776-85. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.11.021. Epub 2013 Jan 2.
31. Qin X1, Sheth SU, Sharpe SM, Dong W, Lu Q, Xu D, Deitch EA. The mucus layer is critical in protecting against ischemia-reperfusion-mediated gut injury and in the restitution of gut barrier function. *Shock*. 2011 Mar;35(3):275-81. doi: 10.1097/SHK.0b013e3181f6aaf1.
32. Sözen S1, Topuz O, Uzun AS, Cetinkunar S, Das K. Prevention of bacterial translocation using glutamine and melatonin in small bowel ischemia and reperfusion in rats. *Ann Ital Chir*. 2012 Mar-Apr;83(2):143-48.
33. Galluzzi L, Kepp O, Trojel-Hansen C, Kroemer G. Mitochondrial Control of Cellular Life, Stress, and Death. *Circ Res*. 2012 Oct 12;111(9):1198-207. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.268946.
34. Yucel AF1, Kanter M, Pergel A, Erboğa M, Guzel A. The role of curcumin on intestinal oxidative stress, cell proliferation and apoptosis after ischemia/reperfusion injury in rats. *J Mol Histol*. 2011 Dec;42(6):579-87. doi: 10.1007/s10735-011-9364-0. Epub 2011 Oct 8.
35. Zhang HY1, James I, Chen CL, Besner GE. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF) preserves gut barrier function by blocking neutrophil-endothelial cell adhesion after hemorrhagic shock and resuscitation in mice. *Surgery*. 2012 Apr;151(4):594-605. doi: 10.1016/j.surg.2011.10.001. Epub 2011 Dec 9.
36. Kryzhanovskii GN. Nekotorye obshchebiologicheskie zakonomernosti i bazovye mekhanizmy razvitiia patologicheskikh protsessov [Some general biological laws and the basic mechanisms of development of pathological process]. *Arkh Patologii*. 2001;(6):44-49.
37. Lysko AI, Dudchenko AM. Reperfuzionnoe povrezhdenie i fenomen «no reflow», rol' superoksidnogo aniona i peroksinitrita [Reperfusion injury and phenomenon of «no reflow», the role of superoxide anion and peroxynitrite]. *Patogenez*. 2014;12(4):47-51.
38. Bilenko MV. Ishemicheskie i reperfuzionnye povrezhdeniia organov (molekuliarnye mekhanizmy, puti preduprezhdeniia i lecheniia) [Ischemic and reperfusion damage to organs (molecular mechanisms of prevention and treatment)]. Moscow, RF: Meditsina; 1989. 368 p.
39. Fishman JE1, Levy G, Alli V, Sheth S, Lu Q, Deitch EA. Oxidative modification of the intestinal mucus layer is a critical but unrecognized component of trauma hemorrhagic shock-induced gut barrier failure. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013 Jan 1;304(1):G57-63. doi: 10.1152/ajpgi.00170.2012. Epub 2012 Nov 1.
40. Bupropion reduces the inflammatory response and intestinal injury due to ischemia-reperfusion. Cámara-Lemarroy CR1, Guzmán-de la Garza FJ, Cordero-Pérez P, Alarcón-Galván G, Ibarra-Hernández JM, Mucoz-Espinosa LE, Fernández-Garza NE. *Transplant Proc*. 2013 Jul-Aug;45(6):2502-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.04.010.
41. Katada K1, Bihari A, Badhwar A, Yoshida N, Yoshikawa T, Potter RF, Cepinskas G. Hindlimb ischemia/reperfusion-induced remote injury to the small intestine: role of inducible nitric-oxide synthase-derived nitric ox-

ide. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009 Jun;329(3):919-27. doi: 10.1124/jpet.108.148460. Epub 2009 Mar 6.
42. Potoka DA1, Nadler EP, Upperman JS, Ford HR. Role of nitric oxide and peroxynitrite in gut barrier failure. *World J Surg.* 2002 Jul;26(7):806-11. Epub 2002 Apr 15.
43. Takizawa Y, Kishimoto H, Kitazato T, Tomita M, Hayashi M. Effects of nitric oxide on mucosal barrier dysfunction during early phase of intestinal ischemia/reperfusion. *Eur J Pharm Sci.* 2011;42(3):246-52.
44. Luk'ianova LD, Dudchenko AM, Tsybina TA, Germanova EL. Regulatornaia rol' mitokhondrial'noi disfunktsii pri gipoksii i ee vzaimodeistvie s transkriptsionnoi aktivnost'iu [Regulatory role of mitochondrial dysfunction in hypoxia and its interaction with transcriptional activity]. *Vestn RAMN.* 2007;(2):3-13.

Адрес для корреспонденции

400131, Российская Федерация,
г. Волгоград, площадь Павших борцов, 1,
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный
медицинский университет»,
кафедра госпитальной хирургии,
тел. моб.: 8 905 336-23-69,
e-mail: klimovichigor1122@yandex.ru,
Климович Игорь Николаевич

Сведения об авторах

Климович И.Н., д.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет».
Маскин С.С., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет».
Абрамов П.В., аспирант кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет».

Поступила 28.09.2016 г.
Принята в печать 21.11.2016 г.

45. Leiderman IN. Sindrom poliorgannoi nedostatochnosti (PON). Metabolicheskie osnovy. (Lektsiia. Ch. 2) [Multiple organ dysfunction syndrome (MODS). Metabolic bases. (Lecture. Part 2)]. *Vestn Intensiv Terapii.* 1999;(3):32-37.
46. Es'kov AP, Kaiumov RI, Sokolov AE. Mekhanizm povrezhdaiushchego deistviia bakterial'nogo endotoksina [The mechanism of a damaging effect of bacterial endotoxin]. *Efferent Terapiia.* 2003;9(2):71-74.
47. Shanin VIu. Patofiziologiya kriticheskikh sostoianii [Pathophysiology of critical states]. SPb, RF: ELBI-SPb; 2003. 436 p.
48. Marshall VDzh, Bangert S. K. Klinicheskaya biokhimiya [Clinical biochemistry]. Prakt. Rukovodstvo. BINOM; 2016. 408 p.

Address for correspondence

400131, the Russian Federation,
Volgograd, Pavshikh Bortsov sq 1,
FGBOU IN «Volgograd State
Medical University»
Department of Hospital Surgery.
Tel.: 8 905 336-23-69
E-mail: klimovichigor1122@yandex.ru
Igor N. Klimovich

Information about the authors

Klimovich I.N. MD, Ass. Professor of department of the hospital surgery, FSBEE HE «Volgograd State Medical University».
Maskin S.S. MD, Professor, Head of of department of the hospital surgery, FSBEE HE «Volgograd State Medical University».
Abramov P.V. Post-graduate student of of department of the hospital surgery, FSBEE HE «Volgograd State Medical University».

Received 28.09.2016
Accepted 21.11.2016